

**ROBERTO ZILIO**

**DOENÇA DE GAUCHER EM SANTA CATARINA**

**Estudo de dez casos**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal  
de Santa Catarina, para a conclusão do Curso  
de Graduação em Medicina.**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2003**

**ROBERTO ZILIO**

**DOENÇA DE GAUCHER EM SANTA CATARINA**

**Estudo de dez casos**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal  
de Santa Catarina, para a conclusão do Curso  
de Graduação em Medicina.**

**Presidente do Colegiado do Curso: Prof. Dr. Edson Cardoso**

**Orientador: Prof. Dr. Jovino dos Santos Ferreira**

**Co-orientador: Dra. Vera Lucia Paes Cavalcanti Ferreira**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2003**

Zilio, Roberto.

Doença de Gaucher em Santa Catarina – Estudo de dez casos / Roberto Zilio – Florianópolis, 2003.  
39 p.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) – Universidade Federal de Santa Catarina – Curso de Graduação em Medicina.

1. Doenças por armazenamento dos lisossomos 2. Erros inatos do metabolismo lipídico 3. Genética 4. Lipidose 5. Hematologia

## DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho:*

*a Deus, que me deu saúde e capacidade de aprender;  
aos meus pais, que em nenhum momento da minha caminhada para  
adquirir o título de Médico deixaram de me apoiar e de alimentar minha  
esperança;  
à minha namorada que, nos momentos de desânimo e de dificuldade,  
confortou-me e me serviu de estímulo para seguir em frente.*



## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Prof. Dr. Jovino dos Santos Ferreira e à minha co-orientadora, Dra. Vera Lucia Paes Cavalcanti Ferreira, pela dedicação, paciência e permanente incentivo com que me orientaram neste trabalho. Agradeço-lhes não somente pelo fato de servirem como mestres na minha formação científica, mas principalmente por servirem como mestres na minha formação moral e ética.

Aos funcionários do Banco de Sangue do HU, onde sempre fui recebido com muita simpatia.

Ao meu colega de turma e de infância, Francisco Otávio Loraschi, que sempre esteve ao meu lado para ajudar-me nos momentos de dúvida.

A todos os meus colegas, amigos e amigas de turma, pelos bons momentos que compartilhamos durante a faculdade, pelas lições de vida e pela experiência adquirida com o convívio.

# SUMÁRIO

RESUMO.....	v
SUMMARY.....	vi
1. INTRODUÇÃO.....	01
2. OBJETIVO.....	05
3. MÉTODO.....	06
4. RESULTADOS.....	08
5. DISCUSSÃO.....	19
6. CONCLUSÕES.....	26
7. REFERÊNCIAS.....	27
NORMAS ADOTADAS.....	31
APÊNDICE.....	32

## RESUMO

**Objetivo:** Estudar as características clínicas, laboratoriais, radiológicas e terapêuticas dos pacientes portadores de Doença de Gaucher (DG) cadastrados no Hospital Universitário Dr. Polydoro Ernani de São Thiago. **Método:** Estudo retrospectivo, transversal, baseado na revisão de prontuários do Serviço de Arquivo Médico e Estatística do HU – UFSC, no período de janeiro de 1980 a dezembro de 2002. **Resultados:** Obteve-se um total de dez pacientes portadores de DG, com diagnóstico confirmado através da dosagem da enzima  $\beta$ -glicosidase, conforme critérios de inclusão para o estudo. Houve predomínio do sexo masculino (60%) em relação ao feminino (40%). A idade média ao diagnóstico foi 19,5 anos. Quatro pacientes eram crianças e seis, adultos. Somente um paciente era negro e nenhum era judeu. DG tipo 1 foi diagnosticada em 80%, tipo 2 em 20% e tipo 3 não foi registrada. Quatro pacientes (40%) tinham história familiar para DG. As manifestações clínicas mais comuns foram esplenomegalia (90%) e hepatomegalia (80%). As manifestações hematológicas mais comuns foram anemia (100%) e plaquetopenia (80%). Cinco pacientes demonstraram manifestações esqueléticas ao exame de imagem, sendo osteonecrose a mais comum. Houve melhora dos níveis de hemoglobina, com uma média de acréscimo de 1,3 g/dl, em todos os pacientes que receberam Terapia de Reposição Enzimática. **Conclusão:** A DG tipo 1 é a mais freqüente no Estado de Santa Catarina. A dosagem enzimática da  $\beta$ -glicosidase confirma o diagnóstico de DG. A análise do DNA é necessária para suporte clínico e aconselhamento genético. A Terapia de Reposição Enzimática é efetiva para a DG tipo 1.

## SUMMARY

**Background:** To study the clinical, laboratorial, radiological and therapeutic characteristics of the patients with Gaucher disease (GD) registered at Dr. Polydoro Ernani de São Thiago University Hospital. **Method:** Retrospective, transversal study, based in the patients data review of the Service of Medical Archive and Statistics at Dr. Polydoro Ernani de São Thiago University Hospital between January, 1980 and December, 2002. **Results:** There were ten GD patients, with diagnosis confirmed through  $\beta$ -glucosidase enzyme assay, as the inclusion criteria for the study. There was a predominance of men (60%) compared to women (40%). Mean age at diagnosis was 19,5 years. Four patients were children and six were adult. Only one patient was black and there were no Jewish patients. Type 1 GD was diagnosed in 80%, type 2 in 20% and type 3 was not registered. Four patients (40%) had family history for GD. Most common clinical manifestations were splenomegaly (90%) and hepatomegaly (80%). Most common hematologic manifestations were anemia (100%) and thrombocytopenia (80%). Five patients demonstrated skeletal manifestations to the image examination, being osteonecrosis the most common. There was improvement of hemoglobin levels, with a mean increase of 1,3 g/dl, in all the patients who received Enzymatic Replacement Therapy. **Conclusion:** GD type 1 is the most frequent in the State of Santa Catarina. The diagnostic of GD is confirmed through  $\beta$ -glucosidase enzyme dosage. DNA analysis is necessary for clinical support and genetic counseling. Enzyme Replacement Therapy is effective for GD type 1.



# 1 INTRODUÇÃO

A doença de Gaucher é a mais comum das doenças de armazenamento lisossômico. É uma doença caracterizada pelo acúmulo de glicocerebrosídeos nas células do sistema dos macrófagos-monócitos.<sup>1,2</sup> A doença foi relatada pela primeira vez em 1882 pelo médico francês Phillipe Charles Ernest Gaucher (1854-1918) em uma paciente que apresentava aumento do volume do fígado e do baço.<sup>3,4,5,6</sup>

O defeito bioquímico básico na doença de Gaucher é a deficiência da atividade da enzima  $\beta$ -glicosidase ácida (glicocerebrosidase), resultando em acúmulo maciço de glicocerebrosídeos nas células reticuloendoteliais.<sup>2,4,5</sup> Em indivíduos normais, a enzima glicocerebrosidase age dentro dos lisossomos dos macrófagos/monócitos decompondo o glicocerebrosídeo, um glicolípido que se origina das membranas celulares, principalmente de glóbulos brancos e vermelhos senescentes.<sup>7,8</sup>

A doença de Gaucher se transmite com caráter autossômico recessivo.<sup>1,2,4,9</sup> O gene que sofre mutações está localizado no cromossomo 1q21.<sup>1,5,9</sup> Desde a clonagem do gene da glicocerebrosidase em 1984, já se identificaram mais de 150 mutações. As mutações mais comumente encontradas são a N370S, associada a uma apresentação não neuropática da doença e a L444P que é associada com doença neurológica progressiva.<sup>4,10</sup> Quatro alelos (N370S, L444P, 84GG, IVS2+1) constituem a maioria das causas da doença; eles se encontram principalmente em judeus de origem Ashkenazi constituindo aproximadamente 96,5% dos alelos.<sup>2,4,6</sup> Nas populações não judias, estes representam cerca de 50% a 75% dos alelos.<sup>11</sup>

As manifestações clínicas da doença são conseqüências da presença dos macrófagos ingurgitados (chamados células de Gaucher) causando aumento e disfunção do baço e fígado, deslocamento da medula óssea normal pelas células de acúmulo e dano ósseo levando a infartos e fraturas.<sup>4,12</sup> Estudos recentes sugerem que as células de Gaucher armazenadas podem estimular um aumento na liberação de citocinas tais como as interleucinas (IL)-6, (IL)-10 e o fator de necrose tumoral, que podem, por sua vez, contribuir para a patogênese da doença.<sup>13,14</sup>

A doença é classificada em tipos 1, 2 e 3 conforme a presença ou ausência de comprometimento neurológico. O tipo 1 ou não-neuropático (adulto) é a forma mais comum da doença correspondendo a 99% dos casos e é especialmente prevalente entre os judeus Ashkenazi com uma incidência de cerca de 1:450 indivíduos e de cerca de 1:40.000 na população geral.<sup>1,2,4,11</sup> O tipo 2 ou forma neuropática aguda (infantil) é caracterizada pelo início precoce dos sintomas na infância e pelo severo comprometimento neurológico.<sup>2,5</sup> O tipo 3 ou forma neuropática subaguda (juvenil) é caracterizada pelo início dos distúrbios neurológicos no final da primeira década de vida e por uma progressão mais lenta do que na forma aguda.<sup>2,5,15</sup>

O diagnóstico definitivo é feito demonstrando-se a deficiência da atividade da enzima glicocerebrosidase em leucócitos do sangue periférico ou fibroblastos cultivados.<sup>11,12,16</sup> A quitotriosidase, uma enzima plasmática, encontra-se com atividade elevada nestes pacientes e pode ser utilizada como uma forma indireta de diagnóstico e de controle da resposta ao tratamento.<sup>4,11,17</sup> A demonstração de dois alelos mutantes do gene da glicocerebrosidase serve como verificação do diagnóstico.<sup>18</sup> Já se usou a biópsia da medula óssea para se determinar a presença de células de Gaucher; entretanto, as falsas células de Gaucher podem muitas vezes levar a diagnósticos errôneos, tais como leucemia mielóide crônica, leucemia mieloblástica, doença de Niemann-Pick, doença de Hodgkin e linfoma nodular centrocítico não-Hodgkin.<sup>19</sup> O teste enzimático confirma o diagnóstico.<sup>11,16</sup>

O teste laboratorial que mede a atividade da  $\beta$ -glicosidase também pode fazer a detecção de pacientes heterozigotos para a doença de Gaucher, porém nem todos são detectados. Existe uma considerável sobreposição de resultados da atividade enzimática entre indivíduos normais e carreadores (heterozigotos). A detecção de heterozigotos através da análise do DNA para mutações específicas é muito mais satisfatório e tem acurácia superior como forma de prevenção da doença de Gaucher.<sup>4,11</sup> O diagnóstico pré-natal pode ser feito para todos os tipos de doença de Gaucher através da medida da atividade da  $\beta$ -glicosidase nas células do líquido amniótico e em amostras de vilosidades coriônicas.<sup>4,9</sup> Sabe-se que a presença de determinados alelos está relacionada com o desenvolvimento de doença neurológica, portanto pode-se prever a severidade da doença através da análise do genótipo de ambos os pais.<sup>4,9</sup>

Até o início da década de 90, o tratamento da maioria dos pacientes sintomáticos era de suporte. O tratamento clínico envolvia o uso de analgésicos para o alívio da dor óssea e transfusões sanguíneas para a anemia. O tratamento cirúrgico envolvia a esplenectomia



parcial ou total nos casos de hepatoesplenomegalia volumosa (síndrome da ocupação abdominal, com comprometimento cardiopulmonar mecânico) e procedimentos ortopédicos para artroplastia. O transplante de medula óssea era uma opção terapêutica de risco para pacientes selecionados, com doença rapidamente progressiva.<sup>1,20</sup>

A reposição enzimática foi por muitos anos considerada como um possível tratamento para a doença de Gaucher. Após uma série de investigações clínicas obteve-se uma preparação enzimática derivada de placenta humana chamada Alglucerase (Ceredase®). A partir de então foi possível demonstrar respostas clínicas eficazes nos pacientes com doença de Gaucher.<sup>21</sup> Em pacientes anêmicos, a concentração de hemoglobina começou a aumentar dentro dos primeiros meses de terapia enzimática. Igualmente, foram observados aumentos rápidos na contagem de plaquetas em pacientes esplenectomizados com trombocitopenia. A regressão da organomegalia foi geralmente evidente nos primeiros 6 meses de tratamento, com um decréscimo médio de aproximadamente 20 a 25% do excesso de volume hepático. A dor óssea diminuiu gradualmente, mas as anormalidades ósseas ao raio-x responderam lentamente. A ressonância magnética mostrou uma diminuição do envolvimento ósseo.<sup>4,22</sup> Testes clínicos com a enzima recombinante desenvolvida posteriormente (Imiglucerase - Cerezyme®) indicaram eficácia comparável ou superior à enzima derivada da placenta.<sup>22,23</sup> Desde 1991 o tratamento baseado na Terapia de Reposição Enzimática (T.R.E.) tem se mostrado seguro e efetivo na doença não neuropática (tipo 1).<sup>24</sup> A T.R.E. é extremamente cara, com um custo de tratamento variando de U\$ 70.000 a U\$ 550.000 anualmente para cada paciente, dependendo do regime de dosagem utilizado.<sup>16,25</sup>

A partir de 1998, o Hospital Universitário da UFSC dispõe de um programa de Terapia de Reposição Enzimática para a doença de Gaucher com o apoio da Secretaria Estadual da Saúde e do Serviço de Genética Médica do Hospital das Clínicas de Porto Alegre, no qual é realizada a dosagem da atividade da enzima beta-glicosidase para a confirmação diagnóstica.

Este trabalho é o resultado de um estudo de dez casos da doença de Gaucher no Estado de Santa Catarina, enfocando as características clínicas, radiológicas, laboratoriais e terapêuticas deste grupo de pacientes, correlacionando-os com a literatura.

## **2 OBJETIVO**

Estudar as características clínicas, radiológicas, laboratoriais e terapêuticas dos pacientes diagnosticados com doença de Gaucher, no Hospital Universitário Dr. Polydoro Ernani de São Thiago.



## **3 MÉTODO**

### **3.1 – DELINEAMENTO DO ESTUDO**

Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal e observacional do tipo descritivo.

### **3.2 – CASUÍSTICA**

Foram eleitos para o estudo 14 prontuários de pacientes com diagnóstico de doenças lisossômicas (CID-9: 272.7/8 e CID 10: E75.2) registrados no Serviço de Prontuário de Pacientes (SPP) do Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do Hospital Universitário Dr. Polydoro Ernani de São Thiago no período de janeiro de 1980 a dezembro de 2002.

#### **3.2.1 – Critérios de exclusão**

Excluíram-se do estudo os pacientes cujo diagnóstico de doença de Gaucher não foi confirmado através do estudo enzimático (dosagem da  $\beta$ -glicosidase) e os pacientes portadores de outros tipos de doenças lisossômicas.

#### **3.2.2 – Critérios de inclusão**

Foram incluídos no estudo dez pacientes que além de reunirem os critérios clínicos, anátomo-patológicos e radiológicos, tiveram o diagnóstico de doença de Gaucher confirmado através da dosagem da enzima  $\beta$ -glicosidase.

### 3.3 PROCEDIMENTOS

A coleta de dados ocorreu no Serviço de Prontuário de Pacientes (SPP), localizado no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do Hospital Universitário Dr. Polydoro Ernani de São Thiago.

Cada paciente incluído no estudo recebeu um número (de 1 a 10) conforme o registro hospitalar para facilitar a exposição dos resultados. Foram estudadas as seguintes variáveis: idade, sexo, raça, etnia, procedência, classificação da doença, data do diagnóstico, quadro clínico, estudos laboratoriais, estudos histopatológicos e de imagem. (Vide protocolo de pesquisa no Apêndice).

### 3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram analisados com o auxílio dos softwares Microsoft Word® e Microsoft Excel®, versão 2000.

A análise estatística do estudo levou em conta as variáveis categóricas que foram expressas em números e percentuais.

## 4 RESULTADOS

Foram estudados dez pacientes portadores de doença de Gaucher, acompanhados no Hospital Universitário Dr. Polydoro Ernani de São Thiago na Universidade Federal de Santa Catarina.

A tabela 1 classifica os pacientes por número conforme o registro hospitalar e mostra a idade ao diagnóstico, o sexo e a raça de cada paciente.

**TABELA 1** – Classificação numérica dos pacientes portadores de doença de Gaucher conforme o registro hospitalar e caracterização individual da idade ao diagnóstico, sexo e raça.

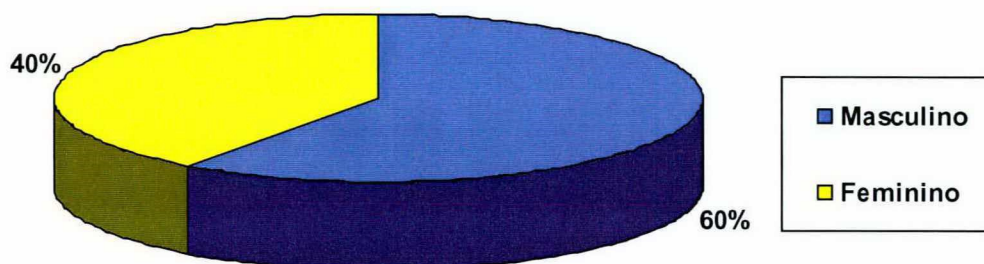
Nº CASO	Nº REGISTRO HOSPITALAR	IDADE AO DIAGNÓSTICO	SEXO <sup>†</sup>	RAÇA <sup>*</sup>
1	234622	1 ano	M	B
2	217572	11 meses	M	N
3	292425	3 anos	M	B
4	271949	5 anos	F	B
5	227955	14 anos	M	B
6	240596	20 anos	F	B
7	244290	24 anos	F	B
8	243461	33 anos	M	B
9	283404	39 anos	F	B
10	280561	56 anos	M	B

FONTE: SPP / SAME – Hospital Universitário – UFSC, Florianópolis-SC, jan 1980 – dez 2002.

†M: Masculino, F: Feminino

\* B: Branco, N: Negro

A figura 1 mostra a distribuição por sexo dos pacientes portadores da doença de Gaucher no grupo estudado.



**FIGURA 1** – Distribuição por sexo dos pacientes portadores da doença de Gaucher no grupo estudado.

FONTE: SPP / SAME – Hospital Universitário – UFSC, Florianópolis-SC, jan 1980 – dez 2002.

Houve um discreto predomínio do sexo masculino (60%) em relação ao sexo feminino (40%).

Quanto à raça, somente um paciente era da raça negra. No que diz respeito à descendência dos pacientes, verificou-se que não havia nenhum judeu.

A idade média dos pacientes ao final do estudo, excluindo-se os dois pacientes que foram a óbito, foi de 25,8 anos de idade, variando de 6 a 56 anos de idade. A idade ao diagnóstico variou de 11 meses a 56 anos (média de 19,5 anos).

Conforme a distribuição por grupo etário ao diagnóstico, observou-se que quatro pacientes eram crianças e seis pacientes eram adultos (tabela 2).

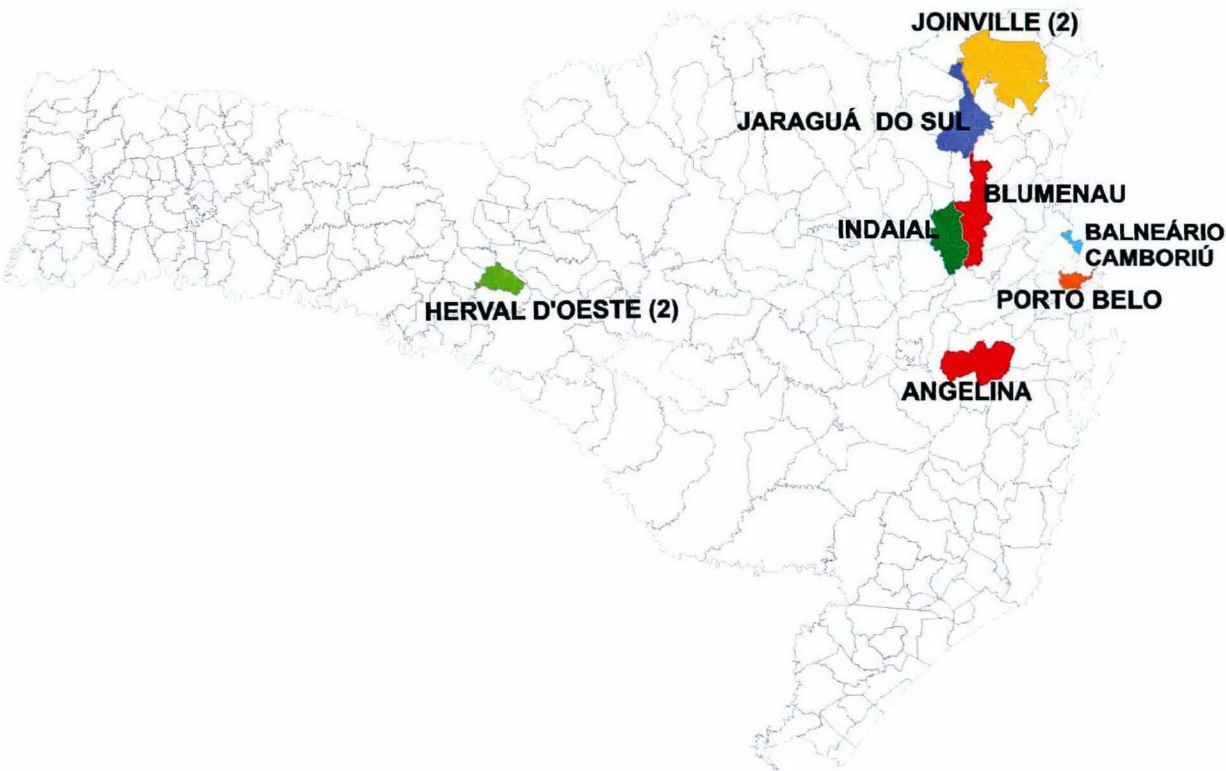


**TABELA 2** – Distribuição dos pacientes com doença de Gaucher conforme o grupo etário ao diagnóstico, em número (n) e percentagem (%).

GRUPO ETÁRIO	n	%
Crianças (0 – 14 anos)	4	40
Adultos (> 14 anos)	6	60
TOTAL	10	100

FONTE: SPP / SAME – Hospital Universitário – UFSC, Florianópolis-SC, jan 1980 – dez 2002.

Todos os pacientes eram procedentes do Estado de Santa Catarina. Os municípios são mostrados na figura 2.



**FIGURA 2** – Municípios de procedência dos pacientes com doença de Gaucher no Estado de Santa Catarina.

FONTE: SPP / SAME – Hospital Universitário – UFSC, Florianópolis-SC, jan 1980 – dez 2002; MAPA: disponível em <http://www.sc.gov.br>

Em relação à classificação clínica da doença, verificou-se que 8 pacientes (80%) eram do tipo 1 (forma crônica não-neuropática) e 2 pacientes (20%) eram do tipo 2 (forma neuropática aguda). Nenhum paciente com a doença tipo 3 (forma neuropática subaguda) foi constatado (Tabela 3).

**TABELA 3** – Distribuição dos pacientes conforme a classificação clínica, em número (n) e percentagem (%).

<b>CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Tipo 1 – Não neuropático</b>	8	80
<b>Tipo 2 – Neuropático agudo</b>	2	20
<b>Tipo 3 – Neuropático subagudo</b>	0	0
<b>TOTAL</b>	10	100

FONTE: SPP / SAME – Hospital Universitário – UFSC, Florianópolis-SC, jan 1980 – dez 2002.

No que diz respeito ao tipo de tratamento utilizado, verificou-se que sete pacientes utilizaram a Terapia de Reposição Enzimática como tratamento clínico, incluindo os dois pacientes que foram a óbito (tipo 2). Ao final do estudo, cinco pacientes permaneceram em Terapia de Reposição Enzimática e três pacientes estavam aguardando a liberação da medicação pela Secretaria Estadual da Saúde. A tabela 4 mostra a classificação clínica dos pacientes e a respectiva evolução durante o estudo.

**TABELA 4** – Classificação clínica e evolução dos pacientes portadores da doença de Gaucher.

<b>CASO</b>	<b>CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA</b>	<b>EVOLUÇÃO</b>
1	Tipo 2	Óbito
2	Tipo 2	Óbito
3	Tipo 1	Aguardando T.R.E.
4	Tipo 1	Em T.R.E.
5	Tipo 1	Em T.R.E.
6	Tipo 1	Em T.R.E.
7	Tipo 1	Em T.R.E.
8	Tipo 1	Em T.R.E.
9	Tipo 1	Aguardando T.R.E.
10	Tipo 1	Aguardando T.R.E.

FONTE: SPP / SAME – Hospital Universitário – UFSC, Florianópolis-SC, jan 1980 – dez 2002.



Todos os pacientes tiveram seu diagnóstico confirmado através da dosagem da enzima  $\beta$ -glicosidase. A tabela 5 mostra os valores obtidos na dosagem enzimática.

**TABELA 5** – Dosagem da enzima  $\beta$ -glicosidase nos pacientes com doença de Gaucher.

<b>CASO</b>	<b>DOSAGEM DA <math>\beta</math>-GLICOSIDASE (nmol/h/mg de proteína)*</b>
<b>1</b>	1,7
<b>2</b>	2,12
<b>3</b>	1,1
<b>4</b>	0,7
<b>5</b>	0,2
<b>6</b>	0,4
<b>7</b>	0,23
<b>8</b>	0,7
<b>9</b>	0,96
<b>10</b>	0,35

FONTE: SPP / SAME – Hospital Universitário – UFSC, Florianópolis-SC, jan 1980 – dez 2002.

\* Valor de referência: 10-45 nmol/h/mg de proteína (fonte: Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo – Serviço de Genética Médica – Hospital das Clínicas de Porto Alegre)



O diagnóstico dos pacientes baseou-se em dados clínicos, laboratoriais, anátomo-patológicos e de imagem. A tabela 6 mostra os métodos mais frequentemente utilizados para a investigação diagnóstica nos pacientes estudados.

**TABELA 6 – Métodos mais frequentemente utilizados para a investigação diagnóstica da doença de Gaucher.**

<b>CASO</b>	<b>Dosagem Beta glicosidase</b>	<b>Dosagem Quito- triosidase</b>	<b>Mielo- grama</b>	<b>Biópsia Medula Óssea</b>	<b>Biópsia Hepática</b>	<b>Biópsia Linfonodo</b>	<b>Biópsia Baço</b>
<b>1</b>	(+)		(+)	(+)			
<b>2</b>	(+)			(+)			
<b>3</b>	(+)	(+)	(+)				
<b>4</b>	(+)	(+)	(+)		(+)	(+)	
<b>5</b>	(+)	(+)					
<b>6</b>	(+)						
<b>7</b>	(+)	(+)					(+)
<b>8</b>	(+)		(+)	(+)			
<b>9</b>	(+)	(+)	(+)				
<b>10</b>	(+)	(+)		(+)			
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>%</b>	<b>100</b>	<b>60</b>	<b>50</b>	<b>40</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>10</b>

FONTE: SPP / SAME – Hospital Universitário – UFSC, Florianópolis-SC, jan 1980 – dez 2002.

A tabela 7 demonstra que dos dez pacientes analisados, quatro tinham história familiar de doença de Gaucher.

**TABELA 7** – História familiar de doença de Gaucher, em número (n) e percentagem (%).

<b>HISTÓRIA FAMILIAR</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Presente</b>	4	40
<b>Ausente</b>	6	60
<b>TOTAL</b>	10	100

FONTE: SPP / SAME – Hospital Universitário – UFSC, Florianópolis-SC, jan 1980 – dez 2002.

Com relação às manifestações clínicas, verificou-se que nove dos dez pacientes apresentaram esplenomegalia e oito apresentaram hepatomegalia. Dor óssea foi referida por seis pacientes. Astenia esteve presente em cinco pacientes. Manifestações hemorrágicas como equimoses, hematomas e epistaxe, foram encontradas em cinco pacientes. Houve comprometimento neurológico significativo somente em um dos pacientes com diagnóstico de doença de Gaucher tipo 2, que apresentou opistótono, nistagmo e crises convulsivas. Os dados clínicos citados acima estão descritos na Tabela 8.

**TABELA 8** – Manifestações clínicas mais freqüentes nos pacientes portadores de doença de Gaucher, em número (n) e percentagem (%).

MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	n	%
<b>Esplenomegalia</b>	9	90
<b>Hepatomegalia</b>	8	80
<b>Dor Óssea</b>	6	60
<b>Astenia</b>	5	50
<b>Manifestações Hemorrágicas</b>	5	50
<b>Comprometimento Neurológico</b>	1	10

FONTE: SPP / SAME – Hospital Universitário – UFSC, Florianópolis-SC, jan 1980 – dez 2002.

Ao se analisar os dados dos exames de laboratório relacionados ao comprometimento hematológico, verificou-se que todos os pacientes tiveram anemia. Plaquetopenia esteve presente em oito dos dez pacientes, cinco pacientes apresentaram leucopenia, cinco apresentaram neutropenia e três pacientes tiveram quadro de pancitopenia. As manifestações hematológicas acima descritas são mostradas na tabela 9.

**TABELA 9** – Manifestações hematológicas nos pacientes portadores de doença de Gaucher, em número (n) e percentagem (%).

MANIFESTAÇÃO HEMATOLÓGICA	n	%
<b>Anemia*</b>	10	100
<b>Plaquetopenia**</b>	8	80
<b>Leucopenia†</b>	5	50
<b>Neutropenia††</b>	5	50
<b>Pancitopenia§</b>	3	30

FONTE: SPP / SAME – Hospital Universitário – UFSC, Florianópolis-SC, jan 1980 – dez 2002.

\* Anemia: Hb  $\leq$  10 g/dl, \*\*Plaquetopenia: plaquetas  $\leq$  100.000 mm<sup>3</sup>, † Leucopenia: leucócitos  $\leq$  4.000 mm<sup>3</sup>, †† Neutropenia: neutrófilos  $\leq$  1.500 mm<sup>3</sup>, § Pancitopenia: diminuição global e acentuada de todos os elementos figurados do sangue – hemáceas, leucócitos e plaquetas. (FONTE: *Wintrobe Hematologia Clínica*<sup>35</sup>)

Em relação às manifestações esqueléticas da doença, verificou-se que metade dos pacientes (5), apresentou alguma evidência de envolvimento ósseo nos exames de imagem (radiografia, tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética) (tabela 10).

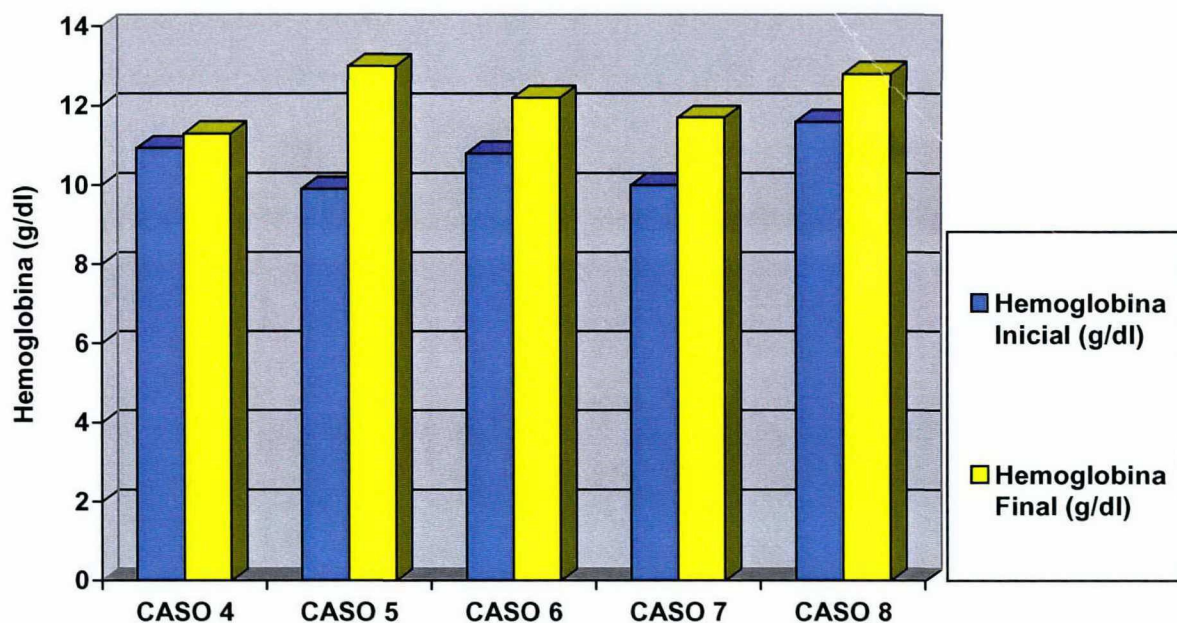
**TABELA 10** – Distribuição dos pacientes com doença de Gaucher em relação às alterações ósseas segundo os exames de imagem, em número (n) e percentagem (%).

<b>ALTERAÇÃO ÓSSEA AO EXAME DE IMAGEM</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Presente</b>	5	50
<b>Ausente</b>	5	50
<b>TOTAL</b>	10	100

FONTE: SPP / SAME – Hospital Universitário – UFSC, Florianópolis-SC, jan 1980 – dez 2002.



Foram comparados os níveis de hemoglobina ao início (diagnóstico) e ao final do estudo dentre os pacientes que permaneceram em T.R.E. (5 pacientes). Os resultados são mostrados na figura 3.



**FIGURA 3** – Níveis de hemoglobina ao início e ao final do estudo dentre os pacientes portadores de doença de Gaucher em uso de T.R.E.

FONTE: SPP / SAME – Hospital Universitário – UFSC, Florianópolis-SC, jan 1980 – dez 2002.

Em relação ao tratamento cirúrgico, apenas um paciente foi submetido à esplenectomia parcial antes de iniciar a T.R.E..

## 5 DISCUSSÃO

Apesar da relativa raridade desta doença de acúmulo, obtivemos dez casos de doença de Gaucher devidamente estudados e confirmados através da dosagem da enzima beta-glicosidase, registrados no HU no período compreendido entre janeiro de 1980 a dezembro de 2002.

A doença de Gaucher tipo 1 é a doença de acúmulo lisossomal mais comum, sendo rara em nosso meio. Os tipos 2 e 3 ocorrem menos freqüentemente.<sup>1,2,4</sup> O presente estudo obteve oito casos de doença de Gaucher tipo 1 e dois casos do tipo 2 confirmados pela dosagem enzimática.

A prevalência da doença de Gaucher tipo 1 ao final do estudo foi de aproximadamente 1:670.000 conforme a população do Estado de Santa Catarina estimada pelo Censo do IBGE de 2000 (5.356.360 hab.).<sup>26</sup> A prevalência da doença de Gaucher tipo 1 na população geral é estimada em torno de 1:40.000.<sup>1,4,6,12</sup> Pode-se explicar essa diferença entre as prevalências devido a população catarinense ter descendência predominantemente européia (italianos, alemães, espanhóis e portugueses), associado ao fato da doença de Gaucher ainda não ser uma patologia de amplo conhecimento médico e ter ampla variabilidade clínica, dificultando o diagnóstico. Ao se analisar a etnia dos pacientes, verificou-se a ausência de indivíduos com descendência de população judia, onde a doença de Gaucher tipo 1 é altamente prevalente.<sup>2,9</sup> Quanto à raça, verificou-se que somente um paciente dentre os dez era de raça negra e foi diagnosticado como tipo 2. O tipo 2 é uma doença pan-étnica.<sup>1,2,4,12</sup>

A idade média dos pacientes ao final do estudo, excluindo-se os dois pacientes que foram a óbito, foi de 25,8 anos, variando de 6 a 56 anos. Um estudo semelhante de Giraldo et al na Espanha em 2000 com 155 pacientes mostrou uma idade média de 31,5 anos<sup>27</sup> e Charrow et. al. analisando as características da doença de Gaucher em 1698 pacientes de todo o mundo (The Gaucher Registry – 2000) obtiveram uma média de idade de 34,7 anos, variando de 1 a 90 anos.<sup>10</sup> A média de idade em nosso estudo foi menor pelo fato de termos uma amostra pequena e não atingirmos os extremos de idade, principalmente dos pacientes idosos.



A média de idade ao diagnóstico em nossa casuística foi de 19,5 anos de idade. Nos estudos de Giraldo et. al.<sup>27</sup> e Charrow et. al.<sup>10</sup> a média de idade foi de 24,0 e 17,4 anos respectivamente.

Em relação ao gênero, observou-se em nosso trabalho um discreto predomínio do sexo masculino (60%) em relação ao sexo feminino (40%). Por ser a doença de Gaucher de herança autossômica recessiva, sabe-se que ela atinge igualmente a ambos os sexos.<sup>28</sup> Nos estudos de Giraldo et. al.<sup>27</sup> e Charrow et. al.<sup>10</sup>, o predomínio foi do sexo feminino, com 53,5% e 54% respectivamente.

A doença de Gaucher tipo 1 (forma crônica não-neuropática) é de longe a forma mais comum da doença.<sup>1,2,4,11</sup> Nossa casuística mostrou uma frequência de 80% de indivíduos portadores de doença de Gaucher tipo 1, concordando com a literatura. O tipo 2 (forma neuropática aguda) foi representado por 2 pacientes (20%) e não houve registro do tipo 3 (forma neuropática subaguda) (tabela 3). O estudo de Charrow et. al.<sup>10</sup> (The Gaucher Registry) mostrou uma frequência de 94% de pacientes com o tipo 1, menos de 1% de pacientes com o tipo 2 e 5% com o tipo 3.

Quanto ao diagnóstico, quatro pacientes tiveram confirmação de doença de Gaucher na infância. Dois destes com idade precoce (um paciente com onze meses e outro com 1 ano). A forma clínica destas duas crianças foi a neuropática aguda, isto é, doença de Gaucher tipo 2 e ambos evoluíram para o óbito aos dois anos de idade, confirmando os dados da literatura no que diz respeito à evolução clínica dos pacientes portadores da doença de Gaucher tipo 2.<sup>1,4,5,29</sup> O caso 1 evoluiu para o óbito devido a pancitopenia com trombocitopenia grave, provocando um acidente vascular cerebral hemorrágico; o caso 2 apresentava grave infiltração da medula óssea levando a pancitopenia periférica, evoluindo para a óbito em agranulocitose. As outras duas crianças deste estudo (caso 3 e caso 4) tiveram seus diagnósticos aos 3 e 5 anos. Ao final do estudo o caso 4 estava em T.R.E. com evolução clínica satisfatória e o caso 3 aguardava a liberação da medicação pela Secretaria Estadual da Saúde.

A maioria dos pacientes com doença de Gaucher eram adultos (6 pacientes), sendo que ao final do estudo quatro estavam em T.R.E. e dois aguardavam a liberação da medicação pela Secretaria Estadual da Saúde.

Quando um casal já tem um filho com a doença de Gaucher e ambos os pais são heterozigotos, o risco de recorrência, assim como em outros transtornos autossômicos recessivos, é de 1:4 (25%).<sup>28</sup> Quando um dos pais é homozigoto e o outro é heterozigoto, o

risco de recorrência é de 1:2 (50%)<sup>9,28</sup> Por tratar-se de uma doença de caráter hereditário, no presente estudo houve o interesse em fazer uma ampla investigação do heredograma. Obtivemos quatro pacientes (40%) com história familiar (tabela 7). Detectou-se que em um dos pacientes com história familiar (caso 2), os pais eram consangüíneos e já haviam tido um filho falecido anteriormente devido à doença de Gaucher, em outro hospital. Neste caso, a análise do DNA dos pais foi imperativa para o aconselhamento genético; demonstrando que ambos eram heterozigotos para a doença de Gaucher (mutação L444P) e o paciente era homozigoto (L444P/L444P). Foi então proposta e realizada a laqueadura tubária da mãe na Maternidade do HU. Nos demais pacientes com história familiar não havia consangüinidade entre os pais.

O diagnóstico molecular, através da análise do DNA, além de confirmar a doença, pode estabelecer correlações entre genótipo e fenótipo e predizer a severidade da doença. Pacientes homozigotos para a mutação L444P (uma substituição de prolina por leucina no resíduo 444 do gene da glicocerebrosidase), a primeira mutação descrita, parecem todos ter doença visceral severa e geralmente também desenvolver doença neurológica. Por outro lado, a presença da mutação N370S (uma substituição de serina por aspargina no resíduo 370), a mutação mais comum, parece excluir o desenvolvimento de doença neurológica.<sup>1,4,9</sup>

O método mais eficiente e confiável para estabelecer o diagnóstico da doença de Gaucher é o teste da atividade da enzima beta-glicocerebrosidase.<sup>11,30</sup> O diagnóstico dos pacientes incluídos no estudo foi confirmado através da dosagem da atividade desta enzima em leucócitos do sangue periférico no Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo do Serviço de Genética Médica do Hospital das Clínicas de Porto Alegre. Todos os nossos pacientes apresentaram deficiência da atividade enzimática, com valores bem abaixo da faixa considerada como normal (10-45 nmol/h/mg de proteína) (tabela 5).

Na tabela 6 foram expostos os métodos mais freqüentemente utilizados para fazer a investigação diagnóstica destes pacientes. A dosagem enzimática, já comentada acima, foi realizada em todos os pacientes e serviu como critério principal de inclusão no estudo. A dosagem da quitotriosidase foi realizada em seis dos dez pacientes. A quitotriosidase plasmática é um marcador útil da ocorrência de células de Gaucher. Ela é uma enzima que mostra atividade muito elevada no plasma de pacientes sintomáticos com a doença de Gaucher mas não no plasma de pacientes assintomáticos ou pré-sintomáticos com deficiência da atividade da glicocerebrosidase. A medida da atividade enzimática da quitotriosidase no



plasma pode ser usada para confirmar o diagnóstico de doença de Gaucher e monitorar a eficácia das intervenções terapêuticas.<sup>4,17</sup> Os outros métodos utilizados na investigação diagnóstica (mielograma e biópsias de medula óssea, fígado, linfonodos e baço) inicialmente são solicitados a fim de investigar um quadro clínico de anemia crônica, trombocitopenia e/ou hepatoesplenomegalia.<sup>6,30</sup> A presença de células de Gaucher em aspirados de medula óssea é altamente sugestiva da doença. Entretanto, muitas células semelhantes (células pseudo-Gaucher) tem sido descritas numa variedade de doenças, incluindo leucemia granulocítica crônica, talassemia, mieloma múltiplo, doença de Hodgkin, linfomas, leucemia linfocítica aguda e também foram descritas na síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) em um paciente com infecção por *Mycobacterium avium*.<sup>4,19</sup>

Quanto às manifestações clínicas, sabe-se que a esplenomegalia está presente em todos os pacientes com doença de Gaucher, mas na maioria deles ela não se apresenta de forma severa. O aumento do volume hepático também é regra, chegando a preencher o abdome por completo nas formas severas.<sup>4,9</sup> Em nosso estudo a esplenomegalia foi a manifestação clínica mais comum, estando presente em 90% dos casos, seguida pela hepatomegalia que esteve presente em 80% dos pacientes (tabela 8). Em relação aos sintomas de comprometimento ósseo, nossa casuística mostrou que 60% dos pacientes referiram dor óssea (tabela 8). O estudo de Charrow et. al. (The Gaucher Registry) demonstrou que dois terços dos pacientes relataram história de dor óssea.<sup>10</sup> A astenia foi referida por 50% dos pacientes (tabela 8). Foi demonstrado que os indivíduos com a doença de Gaucher gastam 40% a mais de energia de repouso.<sup>31,32</sup> Esta carga metabólica pode contribuir para a fadiga, às vezes considerável, que aflige muitos pacientes.<sup>12,33</sup> Metade dos pacientes do grupo também apresentou manifestações hemorrágicas como epistaxe, hematomas e equimoses. O sangramento é um sintoma comum na apresentação dos pacientes com doença de Gaucher, sendo a trombocitopenia a causa mais comum.<sup>4,11</sup> Houve relato de comprometimento neurológico somente em um paciente (tabela 8), o qual apresentou nistagmo, opistótono e crises convulsivas. Este paciente foi classificado como portador da doença de Gaucher tipo 2, justamente pela análise do DNA que mostrou homozigose para a mutação L444P, além do envolvimento neurológico e de sua evolução rápida para o óbito aos dois anos de idade. Sintomas neurológicos como opistótono, movimentos oculares anormais, tremores e crises convulsivas nos pacientes do tipo 2 são comumente descritos na literatura.<sup>4,11,34</sup>

As manifestações hematológicas mais freqüentemente encontradas em nossa casuística foram a anemia (100%), a plaquetopenia (80%), a leucopenia (50%), a neutropenia (50%) e a pancitopenia (30%) (tabela 9). Segundo a literatura, a trombocitopenia é a anormalidade hematológica mais comum. A anemia é freqüente e geralmente leve, mas ocasionalmente muito severa, com níveis de hemoglobina tão baixos quanto 5 g/dl. Leucopenia e pancitopenia também ocorrem em alguns pacientes. Estas anormalidades são provavelmente devidas a uma combinação de seqüestração esplênica aumentada, quando o baço está presente, e produção diminuída devido à substituição da medula óssea pelas células de Gaucher.<sup>4,12,35</sup>

A doença óssea na enfermidade de Gaucher resulta de dois processos separados, a perda de massa óssea e o envolvimento complexo da medula óssea relacionado ao acúmulo das células de Gaucher.<sup>4</sup> Em nosso estudo, no que diz respeito às manifestações esqueléticas da doença, verificou-se que 50% dos pacientes (5) apresentaram evidências de envolvimento ósseo nos exames de imagem (radiografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética) (tabela 10). O envolvimento esquelético, que muitas vezes não é devidamente reconhecido, pode ser o aspecto mais debilitante da doença de Gaucher.<sup>4</sup> Ele afeta mais de 80 % dos pacientes com a doença de Gaucher tipo 1.<sup>12,36</sup>

A perda da massa óssea generalizada (osteopenia) é muito comum, mesmo em pacientes com doença relativamente leve. Osteonecrose, osteosclerose, adelgaçamento cortical, desmineralização e degeneração articular também ocorrem com certa freqüência. Muitos pacientes com doença de Gaucher óssea radiograficamente significativa têm poucos ou nenhum sintoma.<sup>4,11</sup> As alterações mais freqüentemente encontradas nos 5 pacientes (tabela 10), foram: osteonecrose, osteopenia, infarto ósseo, alteração em “frasco de Erlenmeyer”, afilamento cortical, osteosclerose e osteocondrose. Quase todos os pacientes afetados pela doença de Gaucher tipo 1 têm lesões ósseas aos exames de radiografia, cintilografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética.<sup>4,11</sup> A ressonância magnética parece ser o método de imagem mais valioso para a avaliação do envolvimento da medula óssea e na detecção da atividade da doença. A ressonância magnética também é útil na avaliação da resposta terapêutica à terapia de reposição enzimática.<sup>37</sup> A deformidade em “frasco de Erlenmeyer” (alargamento da epífise distal do fêmur) é um achado radiográfico comum, mas não é universalmente presente.<sup>4</sup>



A doença de Gaucher óssea geralmente tem um curso progressivo e pode se tornar incapacitante. Uma deteriorização dramática pode se seguir a anos de doença aparentemente “estável”, e nunca se observou resolução espontânea do envolvimento ósseo.<sup>12,36</sup>

Quanto ao tratamento, tivemos sete pacientes que utilizaram a Terapia de Reposição Enzimática (T.R.E) como tratamento clínico, incluindo os dois pacientes que foram a óbito (tipo 2). Na doença de Gaucher tipo 2 (neuropática aguda), estudos mostraram que não há melhora do quadro neurológico e que é improvável que a T.R.E. com a tecnologia atual seja eficaz para estes pacientes.<sup>38</sup>

Ao final do estudo, cinco pacientes (tipo 1) permaneceram em T.R.E. e três pacientes estavam aguardando a liberação da medicação pela Secretaria Estadual da Saúde. Ao se comparar os níveis de hemoglobina ao início e ao final do estudo para os pacientes que realizaram T.R.E., verificou-se que todos os pacientes tiveram uma melhora nos níveis de hemoglobina, com uma média de acréscimo de 1,5 g/dl (figura 3). Em um estudo de Pastores et. al. analisando a resposta à T.R.E. de 33 pacientes com doença de Gaucher tipo 1, observou-se um acréscimo médio nos níveis de hemoglobina de 1,3 g/dl após 6 meses de terapia enzimática em 18 pacientes não-esplenectomizados.<sup>21</sup>

Quanto ao tratamento cirúrgico, apenas um paciente em nossa casuística foi submetido à esplenectomia parcial antes de iniciar a T.R.E. (previamente ao nosso estudo). A indicação cirúrgica foi devida a uma plaquetopenia intensa causada por hiperesplenismo e dores em hipocôndrio esquerdo, com esplenomegalia importante (baço palpável em fossa ilíaca esquerda) e ocorreu há 13 anos atrás, quando não havia terapia específica para a doença.

A esplenectomia é um tratamento eficaz para a trombocitopenia e a anemia que freqüentemente ocorrem no curso da doença de Gaucher. Ela também é indicada quando a esplenomegalia é tão intensa a ponto de causar sintomas (síndrome da ocupação abdominal) e interferir no crescimento e no desenvolvimento normais.<sup>4</sup> Pacientes com baço extremamente aumentado podem responder muito lentamente à terapia enzimática, e a esplenectomia pode ser uma opção de terapia adjunta mais satisfatória nestes pacientes.<sup>39</sup> Como a resposta inicial à esplenectomia geralmente é satisfatória, levantaram-se questões sobre o possível efeito da remoção do baço provocar uma progressiva deposição de glicolipídeos em outros órgãos como o esqueleto e o sistema nervoso central, mas as questões ainda geram dúvidas.<sup>4</sup>

A esplenectomia parcial foi introduzida numa tentativa de obter os benefícios terapêuticos da esplenectomia, enquanto se evitaria os possíveis efeitos adversos do curso da doença. O

procedimento também foi proposto como uma forma de evitar a susceptibilidade à sepsis que ocasionalmente se segue à esplenectomia total. Em geral há crescimento do baço remanescente. Apesar de ser realmente possível de se evitar a progressão da doença ao permitir com que parte do baço permaneça, não há estudos controlados que forneçam justificativa para este procedimento. De fato, o seguimento a longo prazo de pacientes que se submeteram a esplenectomia parcial sugere pouca vantagem para esta intervenção, pois o crescimento do órgão remanescente é associado com todos os sintomas clínicos originais.<sup>4,40</sup>

Para finalizarmos, a DG é a doença lisossômica mais comum em Santa Catarina e o diagnóstico foi confirmado através da dosagem da  $\beta$ -glicosidase. A T.R.E. foi efetiva na reversão das manifestações clínicas da DG tipo 1, garantindo aos pacientes melhor qualidade de vida.

## **6 CONCLUSÕES**

1. A doença de Gaucher tipo 1 é a mais prevalente no Estado de Santa Catarina.
2. A demonstração da deficiência da atividade enzimática da  $\beta$ -glicosidase, através de testes laboratoriais, confirma o diagnóstico de doença de Gaucher.
3. A análise do DNA é necessária para suporte clínico e aconselhamento genético.
4. A Terapia de Reposição Enzimática é efetiva para a doença de Gaucher tipo 1.



## 7 REFERÊNCIAS

1. Desnick RJ, McGovern MM. Doenças do armazenamento lisossômico. In: Bennet JC, Goldman L, editors. Cecil – Tratado de Medicina Interna. 21ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. v.2. p.1227-31.
2. McGovern M. Doenças do armazenamento lisossômico. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al, editors. Harrison – Medicina Interna. 14ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 1998. v.2. p.2302-2310.
3. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Gaucher's disease. Lancet 2001; 358:324-27.
4. Beutler E, Grabowski GA. Gaucher disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.3635-68.
5. Suzuki K, Suzuki K. Lysosomal diseases. In: Graham H, Lantos P, editors. Greenfield's neuropathology. London: Arnold Publishers; 2002. p.653-736.
6. Niederau C, Birkhahn A, Ehlen C, Dieter H. Facts and fiction of modern diagnosis of type 1 Gaucher disease: the german experience in 1996. Gaucher Clinical Perspectives 1996; 4:1-12.
7. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, et al: Replacement therapy for inherited enzyme deficiency – macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. N Engl J Med 1991; 324:1464-1470.
8. Mankin HJ: Indications for and complications of skeletal surgery in patients with Gaucher disease. Gaucher Clinical Perspectives 1996; 4(1):7-11.
9. Balicki D, Beutler E. Gaucher disease: reviews in molecular medicine. Medicine 1995; 74(6): 305-323.
10. Charrow J, Anderson HC, Kaplan P, et al. The Gaucher Registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. Arch Intern Med 2000; 160:2835-2843.
11. Barranger JA, Rice EO. Gaucher disease: diagnosis, monitoring, and management. Gaucher Clinical Perspectives 1997; 5:1-6.

12. Genzyme Corporation. Cerezyme® – monografia do produto. 2001. p. 1-23.
13. Allen MJ, Myer BJ, Khokher AM, et al: Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: increased release of interleukin-6 and interleukin-10. *Q J Med* 1997; 90:19-25.
14. Michelakakis H, Spanou C, Kondyli A, et al: Plasma tumor necrosis factor- $\alpha$  levels in Gaucher disease. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1317:219-222.
15. Kaye EM. Type 3 Gaucher disease. *Gaucher Clinical Perspectives* 1997; 5(3):1-2.
16. NIH Technology Assessment Panel on Gaucher Disease. Gaucher disease: current issues in diagnosis and treatment. *JAMA* 1996; 275:548-553.
17. Aerts JMFG, Boot RG, Bloommaart EFC, Renkema GH, van Weely S, Hollak CEM. Chitotriosidase: applications and features of the enzyme. *Gaucher Clinical Perspectives* 1999; 7:4-8.
18. Duursma AS, Aerts JMFG, Belmatoug N, et al. Management of Gaucher disease. Current status and future directions. A roundtable discussion. *Semin Hematol* 1995; 32(3,suppl 1):45-52.
19. Alterini R, Rigacci L, Stefanacci S. Pseudo-Gaucher cells in the bone marrow of a patient with centrocytic nodular non-Hodgkin's Lymphoma. *Hematologica* 1996; 81:282-283.
20. Pastores GM, Sibille AR, Grabowski GA. Enzyme therapy in Gaucher disease type 1: dosage efficacy and adverse effects in 33 patients treated for 6 to 24 months. *Blood* 1993; 82:408-416.
21. Barton NW, Furbish FS, Murray GJ, Garfield M, Brady RO: Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87:1913-16.
22. Pastores G, et al. Recombinant enzyme therapy for Gaucher disease: long-term clinical experience and therapeutic outcomes with cross-over from alglucerase. *Gaucher Clinical Perspectives* 1998; 6:5-9.
23. Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, et al. Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med* 1995; 122:33-39.
24. Poll LW, Koch JA, Willers R, Aerts H, Scherer A, Häussinger D, Mödder U, vom Dahl S. Correlation of bone marrow response with hematological, biochemical, and



- visceral responses to enzyme replacement therapy of nonneuronopathic (type 1) Gaucher disease in 30 adult patients. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 28:209-220.
25. Clarke JTR, Amato D, Deber RB. Managing public payment for high-cost, high-benefit treatment: enzyme replacement therapy for Gaucher's disease in Ontario. *Can Med Assoc J* 2001; 165(5):595-596.
  26. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Censo Demográfico 2000: Tabela - População residente, por situação do domicílio e sexo, segundo as Grandes Regiões e as Unidades da Federação – Brasil. Disponível em <http://www.ibge.gov.br>
  27. Giraldo P, Pocovi M, Pérez-Calvo, JI, Rubio-Félix D, Giralto M. Report of the Spanish Gaucher Disease Registry: clinical and genetic characteristics. *Haematologica* 2000; 85:792-799.
  28. Thompson M, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson – Genética Médica. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1993. p. 47-50.
  29. Tayebi N, Stone D, Sidransky E. Type 2 Gaucher disease: an expanding phenotype. *Mol Genet Metab* 1999; 68: 209-219.
  30. Charrow J, Esplin JA, Gribble TJ, et al. Gaucher disease: recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. *Arch Intern Med* 1998; 158:1754-1760.
  31. Barton DJ, Ludman MD, Benkov K, et al: Resting energy expenditure in Gaucher's disease Type 1: effect of Gaucher's cells burden on energy requirements. *Metabolism* 1989; 38:1238-1243.
  32. Pastores GM, Lenz P: Growth and development in children with Type 1 Gaucher disease. *Gaucher Clinical Perspectives* 1995; 3(1):1-5.
  33. Hollak CEM. Abnormal energy expenditure and glucose metabolism in type 1 Gaucher disease. *Gaucher Clinical Perspectives* 1999; 7:1-3.
  34. Clarke JTR. Gaucher disease: differential diagnosis. *Gaucher Clinical Perspectives* 1997; 5:6-12.
  35. Athens JW. Desordens envolvendo o sistema de monócitos-macrófagos - "Doenças do armazenamento". In: Athens JW, Bithel TC, Foerster J, Lee GR, Lukens JN, editors. *Wintrobe Hematologia Clínica*. São Paulo: Editora Manole; 1998. v. 2. p. 1787-99.
  36. Pastores GM, Einhorn TA. Skeletal complications of gaucher disease: pathology, evaluation and treatment. *Semin Hematol* 1995; 32:20-27.



37. Hermann G, Pastores GM, Abdelwahab IF, Lorberboym AM. Gaucher disease: assesment of skeletal involvement and therapeutic responses to enzyme replacement. *Skeletal Radiol* 1997; 12: 687-696.
38. Altarescu G, Hill S, Wiggs E, Jeffries N, Kreps C, Parker CC, Brady RO, Barton NW, Schiffman R, and col. The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher's disease. *J Pediatr* 2000; 138:539-547.
39. Mistry PK, Wraight EP, Cox TM. Therapeutic delivery of proteins to macrophages: implications for treatment of Gaucher's disease. *Lancet North Am Ed* 1996; 348: 1555-59.
40. Zimran A, Elstein D, Schiffmann R, Abrahamov A, Goldberg M, Bar-Maor JÁ, et al. Outcome of partial splenectomy for type 1 Gaucher disease. *J Pediatr* 1995; 126:596-597.

## **NORMAS ADOTADAS**

Normatização para os trabalhos científicos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina. Resolução nº 001/01 do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, 4ª edição. Florianópolis 2001.

APÊNDICE

DOENÇA DE GAUCHER EM SANTA CATARINA: ESTUDO DE DEZ CASOS  
PROTOCOLO DE PESQUISA

I. IDENTIFICAÇÃO:

Registro H.U.: \_\_\_\_\_ Número do paciente: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_  
Raça: \_\_\_\_\_ Etnia: ( ) Judeu ( ) Não-Judeu  
Data de Nascimento: \_\_\_\_\_  
Cidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_

II. DIAGNÓSTICO:

Tipo I ( )      Tipo II ( )      Tipo III ( )  
Data do Diagnóstico: \_\_\_\_\_  
Dosagem de  $\beta$ -Glicosidase: \_\_\_\_\_

III. HISTÓRIA FAMILIAR:

Presente ( ) \_\_\_\_\_  
Ausente ( ) \_\_\_\_\_

IV. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:

Hepatomegalia ( )  
Esplenomegalia ( )  
Dor Óssea ( )  
Astenia ( )  
Manifestações Hemorrágicas ( )  
Comprometimento Neurológico ( )

V. EXAMES DE LABORATÓRIO:

AO DIAGNÓSTICO

Hemograma: \_\_\_\_\_  
Reticulócitos: \_\_\_\_\_  
Plaquetas: \_\_\_\_\_  
TGO: \_\_\_\_\_  
TGP: \_\_\_\_\_  
Fosfatase Alcalina: \_\_\_\_\_  
Bilirrubina Total: \_\_\_\_\_  
Bilirrubina Direta: \_\_\_\_\_  
Bilirrubina Indireta: \_\_\_\_\_  
Uréia: \_\_\_\_\_  
Creatinina: \_\_\_\_\_  
Dosagem da Quitotriosidase: \_\_\_\_\_

AO FINAL DO ESTUDO

Hemograma: \_\_\_\_\_  
Reticulócitos: \_\_\_\_\_  
Plaquetas: \_\_\_\_\_  
TGO: \_\_\_\_\_  
TGP: \_\_\_\_\_  
Fosfatase Alcalina: \_\_\_\_\_  
Bilirrubina Total: \_\_\_\_\_  
Bilirrubina Direta: \_\_\_\_\_  
Bilirrubina Indireta: \_\_\_\_\_  
Uréia: \_\_\_\_\_  
Creatinina: \_\_\_\_\_  
Dosagem da Quitotriosidase: \_\_\_\_\_

**VI. EXAMES ANÁTOMO-PATOLÓGICOS:**

Mielograma: \_\_\_\_\_  
Biópsia: \_\_\_\_\_  
    ( ) Medula Óssea: \_\_\_\_\_  
    ( ) Fígado: \_\_\_\_\_  
    ( ) Linfonodos: \_\_\_\_\_  
    ( ) Baço: \_\_\_\_\_

**VII. EXAMES DE IMAGEM:**

( ) Radiografia: \_\_\_\_\_  
( ) Ultrassonografia: \_\_\_\_\_  
( ) Tomografia: \_\_\_\_\_  
( ) Ressonância Magnética: \_\_\_\_\_

**VIII. TRATAMENTO:**

Clínico ( ) \_\_\_\_\_  
    T.R.E. ( ) Sim  
            ( ) Não  
Cirúrgico ( ) \_\_\_\_\_



**TCC  
UFSC  
CM  
0500**

**Ex.1**

**N.Cham. TCC UFSC CM 0500**

**Autor: Zilio, Roberto**

**Título: Doença de gaucher em Santa Catar**



972813022

Ac. 253649

Ex.1 UFSC BSCCSM